



भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण

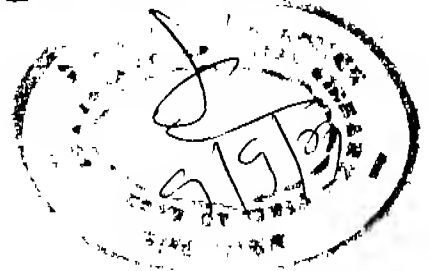
EXTRAORDINARY

भाग II—खण्ड 3—उप-खण्ड (I)

PART II—Section 3—Sub-section (I)

प्राधिकार से प्रकाशित

PUBLISHED BY AUTHORITY



सं. 334]
No. 334]

नई दिल्ली, शुक्रवार, जून 26, 1987/आषाढ़ 5, 1909
NEW DELHI, FRIDAY, JUNE 26, 1987/ASADHA 5, 1909

इस भाग में भिन्न पृष्ठ संख्या दी जाती है जिससे कि यह अलग संकलन के रूप में
रखा जा सके

Separate Paging is given to this Part in order that it may be filed as
a separate compilation

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

नई दिल्ली, 26 जून, 1987

अधिसूचना

सा. का. नि. 602 (अ) :—औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों का निम्नलिखित प्रारूप, जिसे केन्द्रीय सरकार, औषधि/नकली की सलाहकार बोर्ड से परामर्श करने के पश्चात् औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और 33 द्वारा प्रदत्त शक्तियों का प्रयोग करते हुए, बनाना चाहती है, उक्त धाराओं की अपेक्षाानुसार ऐसे सभी व्यक्तियों की जानकारी के लिए प्रकाशित किया जाता है, जिनके उससे प्रभावित होने की संभावना है और इसके द्वारा यह सूचना दी जाती है कि उक्त प्रारूप नियमों पर उस तारीख से जिस को राजपत्र की प्रतियाँ जिनमें यह अधिसूचना प्रकाशित की जाती है, बनाना को उपलब्ध करा दी जाती है, तीस दिन की अवधि की समाप्ति पर विचार किया जाएगा।

किन्हीं ऐसे आक्षेपों या सुझावों पर, जो उपर्युक्त विनिर्दिष्ट अवधि की समाप्ति से पहले उक्त प्रारूप नियमों की बाबत किसी व्यक्ति से प्राप्त होंगे केन्द्रीय सरकार विचार करेगी।

प्राज्ञा निरूप

1. इन नियमों का संक्षिप्त नाम औषधि और प्रसाधन सामग्री (संशोधन) नियम, 1987 है।

2. औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 (इसे उसमें इसके पश्चात् उक्त नियम कहा गया है) में से नियम 30क, 69ख और 75ख का लोप किया जाएगा।

3. उक्त नियम के भाग 1 के पश्चात् निम्नलिखित नया भाग 1 क प्रस्तावित किया जाएगा, अर्थात् :—

“भाग क—नई औषधि का आयात या विनिर्माण

122 के नई औषधि आयात करने की अनुज्ञा के लिए प्रावधान :—

(1) नियम 21 के खण्ड (ख) में परिभाषित अनुज्ञापन प्राधिकारी की लिखित अनुज्ञा के अर्जी और के अनुसार के सिवाय कोई नई औषधि आयातित नहीं की जाएगी;

(2) नई औषधि का आयातकर्ता उप नियम (1) के अर्जी अनुज्ञा के लिए प्रावधान करते समय अनुसूची-ख के परिशिष्ट-1 में दिए गए आंकड़े प्रस्तुत करेगा जिसमें अनुसूची-ख में विनिर्दिष्ट मार्गदर्शन के अनुसार की गई लाक्षणिक परीक्षा के परिणामस्वरूप सम्मिलित होंगे और उस अनुसूची के परिशिष्ट II में दिए गए रूपण में ऐसी लाक्षणिक परीक्षा की रिपोर्ट प्रस्तुत करेगा;

परन्तु लाक्षणिक परीक्षा के परिणाम प्रस्तुत करने की आवश्यकता नहीं होगी यदि औषधि ऐसी प्रकृति की है कि अनुज्ञापन अनुधिकारी लोकहित में बिना देश में लाक्षणिक परीक्षा के ऐसी अनुज्ञा देने का विनिश्चय कर सकता है।

इन नियमों के अन्य उपबन्धों के अधीन रहते हुए—

122ख अनुसूची ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण करने योग्य औषधियों से भिन्न नई औषधि का विनिर्माण करने के अनुमोदन के लिए आवेदन :—(i) अनुसूची ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण करने योग्य औषधि से भिन्न किसी नई औषधि का विनिर्माण तब तक नहीं किया जाएगा जब तक कि इसका अनुमोदन नियम 21 में परिभाषित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा नहीं कर दिया जाता है।

(ii) खण्ड (I) के अधीन नई औषधि का विनिर्माण उक्त खण्ड में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी के अनुमोदन के लिए आवेदन करते समय, अनुसूची-य के परिशिष्ट I में दिए गए प्राकड़े प्रस्तुत करेगा जिसमें अनुसूची-य में विनिर्दिष्ट मार्गदर्शन के अनुसार देश में की गई साक्षणिक परीक्षा के परिणाम सम्मिलित होंगे और उक्त अनुसूची के परिशिष्ट-II में दिए गए संबंध में ऐसी साक्षणिक परीक्षा को प्राप्त करना होगा।

(iii) खण्ड (I) के अधीन नयी औषधि के विनिर्माण या योग निर्माण के अनुमोदन के लिए राज्य अनुज्ञापन प्राधिकारी के पास आवेदन करते समय आवेदक अपने आवेदन के साथ यह साक्ष्य प्रस्तुत करेगा कि जिस औषधि के विनिर्माण के लिए आवेदन किया गया है, वह नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पूर्वतः अनुमोदित की जा चुकी है ;

इन नियमों में अन्य उपबन्धों के अधीन रहते हुए—

122ग. अनुसूची ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण योग्य नई औषधि के विनिर्माण के अनुमोदन के लिए आवेदन :—(i) अनुसूची-ग और ग(1) के अधीन वर्गीकरण योग्य किसी नई औषधि का विनिर्माण तब तक नहीं किया जाएगा जब तक कि उसका अनुमोदन नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पहले ही नहीं कर दिया जाता है ;

(ii) खण्ड (I) के अधीन नयी औषधि का विनिर्माण खण्ड (I) में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी के अनुमोदन के लिए आवेदन करते समय, अनुसूची-य के परिशिष्ट-I में दिए गए प्राकड़े प्रस्तुत करेगा जिसमें अनुसूची (य) के परिशिष्ट II में दिए गए रूपण के अनुसार देश में की गई साक्षणिक परीक्षा के परिणाम सम्मिलित होंगे।

(iii) खण्ड (I) के अधीन नयी औषधि के विनिर्माण या योग निर्माण के अनुमोदन के लिए राज्य अनुज्ञापन प्राधिकारी के पास आवेदन करते समय आवेदक अपने आवेदन के साथ यह साक्ष्य प्रस्तुत करेगा कि जिस औषधि के विनिर्माण के लिए आवेदन किया गया है, वह नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा पूर्वतः अनुमोदित की जा चुकी है।

122 घ. औषधि नियत डोज मिश्रण के आयात या विनिर्माण की अनुज्ञा के लिए आवेदन :—नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा स्पष्टिक औषधि के रूप में पूर्वतः अनुमोदित औषधियों के नियत डोज मिश्रण के आयात या विनिर्माण की अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ अनुसूची-ख के परिशिष्ट-VI में दी गई सूचनाएं और प्राकड़े होंगे।

122ङ. नयी औषधि की परिभाषा :—इस भाग के प्रयोजन के लिए नई औषधि के निम्नलिखित अधिष्ठित है और इसमें निम्नलिखित सम्मिलित होंगे :

(क) नई रासायनिक सत्ता (एन. सी. ई.);

(ख) ऐसी औषधि जो नियम 21 में वर्णित अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा किसी निश्चित संकेत, रूट और डोजेज फार्म के लिए अनुमोदित की गई है परन्तु अब उसे किसी भिन्न संकेत, रूट या डोजेज फार्म के लिए अनुमोदित की गई है परन्तु अब उसे किसी भिन्न संकेत, रूट या डोजेज फार्म के लिए प्रयोग में लाने का प्रस्ताव है ;

(ग) वो या अधिक औषधियों की कोई मिश्रण जो यद्यपि अलग-अलग अनुमोदित हैं, फिर भी उन्हें पहली बार विनिर्दिष्ट संकेत या संकेतों के लिए नियत डोज सूत्रण फार्मूलेशन में संशोधित किए जाने का प्रस्ताव है ;

(घ) ऐसी औषधियां जो विपणन के लिए पूर्वतः अनुमोदित चुकी हैं और अब वे दीर्घकालिक या नियंत्रित मोशन योग्य निर्माण के रूप में सूत्रण आशयित हैं।

4. उक्त नियमों की अनुसूची के पर्याप्त निम्नलिखित अनुसूची अन्तःस्थापित की जाएगी, यथातः—

अनुसूचीय

(नियम 122क, 122ख, 122ग और 122घ देखिए)

नई औषधि के लिए साक्षणिक परीक्षण—आयात और विनिर्माण के संबंध में अपेक्षाएं और मार्गदर्शन

1. साक्षणिक परीक्षा

1. परीक्षा की प्रकृति :—नयी औषधि को विपणन के लिए अनुमोदित करने से पूर्व देश में की जाने वाली साक्षणिक परीक्षा अन्य देशों में औषधि की परिस्थिति पर निर्भर करती है। यदि औषधि पूर्वतः अनुमोदित/विपणित है तो प्रायः परिशिष्ट 1 की मद्र 7 के अधीन यथापेक्षित प्रावस्था III की परीक्षा की आवश्यकता है। यदि औषधि अनुमोदित/विपणित नहीं है तो सामान्यतः परीक्षा दूसरे देशों में परीक्षा की प्रावस्था से एक प्रावस्था पहले आरम्भ करने की अनुज्ञा दी जाती है।

अन्य देशों में खोज किए गए नये रासायनिक अस्तित्व (ए टि टि) के लिए भारत के प्रावस्था :—परीक्षा आरम्भ करने की प्रायः तब तक अनुज्ञा नहीं दी जाती जब तक उक्त परिशिष्ट की मद्र 5 के अधीन यथापेक्षित प्रावस्था I डाटा अन्य देशों से उपलब्ध नहीं हो जाते हैं। फिर भी अन्य देशों में प्रावस्था I डाटा के अभाव में भी ऐसी परीक्षा अनुज्ञा की जा सकती है यदि औषधि भीतर की स्वास्थ्य समस्याओं के लिए विशेष रूप से सुसंगत है। भारत में खोज किए गए नए रासायनिक अस्तित्व (ए टि टि) के लिए परीक्षा प्रावस्था I से ही जैसा उक्त परिशिष्ट की मद्र 5 के अधीन अपेक्षित है प्रावस्था III तक जैसा कि उक्त परिशिष्ट की मद्र 7 के अधीन अपेक्षित है, भारत में ही करना अपेक्षित है। इन परीक्षाओं को आरम्भ करने की अनुज्ञा, पूर्ववर्ती प्रावस्थाओं से प्राप्त होने वाले डाटा पर विचार करते हुए साधारणतः कई प्रक्रमों में की जाती है।

2. परीक्षा के लिए अनुज्ञा :—नयी औषधि की साक्षणिक परीक्षा आरम्भ करने की अनुज्ञा नियमों के अधीन औषधि प्राप्त करने के लिए परीक्षण अनुज्ञा (टी एस) प्रकृति 12 में आवेदन करके प्राप्त की जा सकती है। किए जाने वाली साक्षणिक परीक्षा की अनेक प्रावस्थाओं के लिए समुचित डाटा आवेदन के साथ परिशिष्ट I (मद्र 1-4) में किए गए रूपविधान के अनुसार लगा होना चाहिए। इसके अतिरिक्त प्रस्तावित परीक्षा के लिए प्रोटोकॉल प्रयोग किए जाने वाले केम रिपोर्ट प्रकृति और अन्वेषकों तथा संस्थाओं के नाम भी अनुमोदन के लिए प्रस्तुत किए जाने चाहिए। चुने गए अन्वेषकों के पास समुचित भंडारण और अनुभव होना चाहिए और जैसा प्रस्तावित परीक्षा प्रोटोकॉल के लिए सुसंगत हो वेही अन्वेषणात्मक सुविधाएं होती चाहिए।

नई औषधि का साक्षणिक परीक्षा के लिए अनुज्ञा प्रकृति 11 में परीक्षण अनुज्ञा के साथ जारी की जाती है।

यह धोखनीय है कि साक्षणिक परीक्षाओं के लिए प्रोटोकॉलों का पुनर्विलोकन और अनुमोदन संस्था की नीति विषयक समिति द्वारा किया जाना चाहिए। चूंकि इस तरह नयी संस्थाओं में ऐसी गतिविधियां नहीं हैं अतः एक संस्था को नीति विषयक समिति द्वारा किसी प्रोटोकॉल का दिया गया अनुमोदन किसी दूसरी संस्था में जिसकी अपनी नीति विषयक समिति नहीं है, प्रोटोकॉल के प्रयोग के संबंध में लागू होगा। यदि परीक्षा केन्द्रों/संस्थाओं में से किसी में भी नीति विषयक समिति नहीं है तो अन्वेषक द्वारा प्रोटोकॉल का प्रयोग किया जाना और औषधि निर्माता (भारत) द्वारा या ऐसा करने के लिए उनके द्वारा प्राधिकृत अधिकारी द्वारा उसका अनुमोदन परीक्षा आरम्भ करने के लिए पर्याप्त होगा।

जाने की संभावना है, जान रोग प्रायः समूह में लाक्षणिक परीक्षा के लिए अनुज्ञा साधारणतः व्यक्तों की प्रावस्था III का अध्ययन पूरा करने के पश्चात् जैसा उक्त परिशिष्ट की मध 7 के अन्वीन प्रोक्षित हो जा सकती है। किन्तु यदि ओषधि विशुद्धों की बीमारियों में मुख्यतः प्रत्यक्ष है तो जान रोग प्रायः समूह में परीक्षा पाई हो अनुज्ञा को जा सकती।

ऐसी ओषधियों के लिए जिनको गर्भवती महिलाओं द्वारा प्रयोग में लाए जाने की संभावना है अनुज्ञा उक्त परिशिष्ट की मध 7 के अन्वीन यथा अपेक्षित के अन्य रोगियों की प्रावस्था III परीक्षा के तुरे किए जाने के पश्चात् ही दी जा सकती। किन्तु यदि ओषधि गर्भावस्था की अवस्था के लिए उपयोगी साबित होती है तो गर्भवती महिलाओं पर परीक्षा पहली ही अनुज्ञा की जा सकती।

1.3. प्रायोगिक/प्रत्यक्ष का उत्तरदायित्व : प्रायोगिकों से ओषधा की जाती है कि वे नियम 21 के अन्वीन उद्देश्य के अनुसार अनुज्ञापन प्राधिकारी को प्रत्येक लाक्षणिक परीक्षा जैसे खालू, पूरी की गई, और समाप्त परीक्षा के संबंध में वार्षिक प्रारिपति रिपोर्ट प्रस्तुत करें। यदि कोई परीक्षा समाप्त कर दी जाती है तो उसके लिए कारण दिए जाने चाहिए। परीक्षा के दौरान किसी असामान्य अप्रत्याशित या गम्भीर प्रतिकूल ओषध प्रतिक्रिया (ए. डी. आर.) का पता चलने पर प्रायोगिक द्वारा उक्त संयुक्त ओषधि नियंत्रक (भारत) और अन्य प्रत्येककों को सूचित दी जानी चाहिए।

सभी परीक्षाओं में प्रत्येक स्वयं/रोगी से एक सूचन की नई लिखित सम्मति विहित प्रकरणों में (परिशिष्ट 5 देखिए) प्राप्त करना अपेक्षित है जो रोगी/स्वयं सेवक और अन्य अप्रत्येककों द्वारा अवश्य हस्ताक्षरित होनी चाहिए।

2. रासायनिक और भेषजिक सूचना : इन शीर्षक (परिशिष्ट 1 देखिए) के अधीन अधिकतर डाटा विपणन अनुज्ञा के लिए आवेदन के साथ अपेक्षित है। जब आवेदन केवल लाक्षणिक परीक्षा के लिए हो तो प्रायः परिशिष्ट 1 की मध 2.1 और 2.2 के अन्वीन आने वाली सूचना पर्याप्त होगी।

3. जन्तु विषाणुता :

3.1 तीव्र विषाणुता : तीव्र विषाणुता अध्ययन (परिशिष्ट 1 मध 4.2 देखिए) कम से कम दो स्पीसीज प्रायः मूषकों और चूहों पर किए जाते हैं। इसमें उन्हीं मार्गों का उपयोग किया जाता है जो मानकों के लिए प्राप्यित है। इसके प्रतिरिक्त ओषधि का नियमित आवेदन सुनिश्चित करने के लिए कम से कम एक और मार्ग का प्रयोग किया जाना चाहिए। यह मार्ग ओषधि की प्रवृत्ति पर निर्भर रहेगा। ओषधि के अधिकतर प्रयोग के पश्चात् 72 घण्टे तक और मौखिक प्रयोग के पश्चात् 7 दिन तक मार्यता (मोर्टलिटी) का अवलोकन किया जाना चाहिए। जहाँ आवश्यक हो, समुचित स्थूलदर्शीय और सूक्ष्मदर्शीय ओषधों के साथ मृत्यु के लक्षण, जिन पर प्रहार की रिपोर्ट की जाना चाहिए एन डी 50 एस की रिपोर्ट अधिमानतः 95 प्रतिशत विश्वसनीय सीमा दी जानी चाहिए; यदि एन डी 50 का अवलोकन नहीं दिया जा सकता तो इसके कारण दिए जाने चाहिए।

3.2 दीर्घकालीन विषाणुता : दीर्घकालीन विषाणुता (परिशिष्ट 1 मध 4.3 देखिए) कम से कम दो भेजेयित स्पीसीज में की जानी चाहिए जिसमें एक स्पीसीज अक्रान्त होनी चाहिए। अध्ययन की काला-बाई इस बात पर निर्भर होगी कि आवेदन विपणन की अनुज्ञा के लिए है या लाक्षणिक परीक्षा के लिए, और दूसरे बाई में यह परीक्षा की प्रावस्था पर निर्भर होगी (परिशिष्ट III देखिए) यदि कोई स्पीसीज मानव तटु की ओषधि का उपयोग करने के लिए शात है तो उसे अधिमान्यता दी जानी चाहिए।

दीर्घ अवधि विषाणुता अध्ययनों में ओषधि मानकों के लाक्षणिक उपयोग के लिए प्राप्यित मार्ग द्वारा प्रति सप्ताह सात दिन की जानी चाहिए। इन अध्ययनों के लिए ओषधि अनुज्ञा को संख्या प्रथम निम्नतम संख्या जिन पर डाटा (प्रोड्र) उत्पन्न होना चाहिए, परिशिष्ट- IV में वर्णित गई है।

ऐसे जन्तुओं के समूह को जिन्हें केवल अनुज्ञा दिया गया हो, हमेशा सम्मिलित किया जाना चाहिए और तीन अन्य समूहों की ओषधि का भेगेकृत-बोज दी जानी चाहिए; जिसमें उच्चतम डोज वर्तनीय विषा-सुता उत्पन्न करेगा; लघुतम डोज की दीर्घीय विषाणुता कारित नहीं करनी चाहिए किन्तु उसे स्पीसीज को संवेदिता का प्रमाण रखते हुए मानव के लिए प्राप्यित विविधतम डोज या उनके अपरत्येक जैसे 2.5 को तुल्य होना चाहिए। मध्यम डोज कुछ लक्षण कारित करेगा किन्तु और विषाणुता या मृत्यु कारित नहीं करेगा और इसे दोनों डोजों के बीच लघुगणकीय रूप से रखा जाएगा।

दीर्घकालीन विषाणुता अध्ययनों में मानिटर और अभिलिखित किए जाने वाले परिस्थितियों के अन्वीन कारणता संबंधी, शरीर किया संबंधी, जीवरासायनिक और सूक्ष्मदर्शीय प्रेक्षण सम्मिलित होंगे।

3.3. जनन प्रत्येक : जन अध्ययन (परिशिष्ट 1 मध 4.4) करना केवल तब आवश्यक होता जब नई ओषधि का अध्ययन और प्रयोग ऐसी प्रायः बाकी महिलाओं पर किए जाने का प्रस्ताव हो जो संतान को जन्म दे सके। साधारणतः दो स्पीसीज का प्रयोग किया जाना चाहिए जिनमें से एक, यदि संभव हो, अक्रान्त होनी चाहिए।

(क) प्रजनन गति अवधान : ओषधि नर और मादा दोनों को दी जानी चाहिए और उसे जंगम से फाकी बिन से पहने प्रारंभ किया जाना चाहिए। मादा में जंगम के पश्चात् ओषधि प्रयोग जारी रखना चाहिए तथा गर्भवती मादाओं की विविधता समूहों गर्भधारण काल तक चलनी चाहिए। उच्चतम डोज से जन्तुओं के मानव स्वास्थ्य या वृद्धि पर प्रभाव नहीं पड़ना चाहिए। प्रजनन का मार्ग वही होना चाहिए जो मानव पर विविधतम प्रयोग के लिए होता है। नियंत्रण समूह और उपचारित समूह समान मात्रा के हों चाहिए और इतना बड़ा होना चाहिए कि कम से कम 20 गर्भधारित जन्तु कुलकों के नियंत्रण समूह को और कम से कम 8 गर्भधारित जन्तु अक्रान्त नियंत्रण समूहों की लिए जाएं। प्रेक्षण के अन्वीन दोनों समूहों से प्रायः शायक समूहों की पूरी परीक्षा आती है, इसमें स्वतः गर्भधारण भी, यदि कोई हो, सम्मिलित है।

(ख) अवलोकनता अध्ययन : प्रोपेलि को समूह कालावधि तक ओषधि तीन डोज स्तर का प्रयोग करते हुए दी जानी चाहिए। डोजों में से एक को न्यूनतम मातृक विषाणुता कारित करनी चाहिए और एक डोज मानकों में लाक्षणिक डाटा के लिए प्रस्तावित डोज होनी चाहिए। अवधारण का मार्ग वही होना चाहिए जो मानकों के लिए लाक्षणिक उपयोग के लिए होता है। प्रयास होना चाहिए डाटा के लिए नियंत्रण और उपचारित समूहों में, कुलकों की वसा में, कम से कम 20 गर्भधारित मादा और सकृन्तकों की वसा में, कम से कम 12 गर्भधारित मादा होनी चाहिए। प्रेक्षण में प्रारंभिक स्वतों की संख्या पुनः शोधन, यदि कोई हो, और वसा की संख्या उनके लिए, नियंत्रण और कुलकनाएँ यदि कोई हों, सम्मिलित हैं।

(ग) प्रसवकालीन अध्ययन : गर्भावस्था के अंतिम सारे सात मास के दौरान और उसके पश्चात् स्तन स्तनस्त्रवण से प्रस्तुत तक ओषधि दी जानी चाहिए। नियंत्रण समूह और प्रत्येक उपचारित समूह में कम से कम 12 गर्भवती मादा होनी चाहिए और ऐसा डोज जो कम गर्भधारण करे, सम्पूर्ण स्तनस्त्रवण से प्रस्तुत न होना चाहिए। जन्तुओं को काटा जाना चाहिए तथा प्रेक्षण के अन्वीन स्तनस्त्रवण शरीररक्षण और अहां आवश्यक हो, ऊनक विविधता विज्ञान आने चाहिए।

3.4. स्थानिक विषालुता : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1, मव 4.5 देखिए) तब अपेक्षित है जब नई औषधि का प्रयोग मानवों में सामाजिक रूप से किए जाने का प्रस्ताव हो। उपयुक्त स्पीशीज में जैसे गिन-यित या शराब में स्थानिक प्रभाव अवधारित करने के लिए समुचित स्थल पर औषधि दी जानी चाहिए। यदि औषधि का प्रयोग औषधि दी जाने के स्थान से किया जाता है तब समुचित कमबख्त विषालुता अध्ययन अपेक्षित होगा।

3.5. उत्प्रेरित उत्प्रेरकता और कैसरजनन-शीलता : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1, मव 4.6 देखिए) किए जाने तब अपेक्षित है जब औषधि या इसका चयापचय किसी ज्ञान कैसरजनन से संबंधित है या जब औषधि की प्रकृति और क्रिया ऐसी हो कि उनमें उत्प्रेरित उत्प्रेरक/कैसरजनन शील क्षमता होने की संभावना हो। कैसरजननशीलता अध्ययनों के लिए कम से कम दो स्पीशीज का प्रयोग किया जाना चाहिए। इन स्पीशीज में स्वतः प्रसूत गर्भ के होने की उच्च प्रायतन नहीं होनी चाहिए तथा अधिमानतः इन्हें उसी रीति से जैसे मानव करना है औषधि की, चयापचय करने के लिए ज्ञात होना चाहिए। कम से कम तीन डोज स्तर का प्रयोग किया जाना चाहिए; जिसमें उच्चतम डोज उपायक होगा किन्तु प्रेक्षणयोग्य विषालुता कारित करेगा न्यूनतम डोज अपायित मानव चिकित्सीय डोज या इसके अनुरूप यथा 2.5 के तुल्य होनी चाहिए जिससे स्पीशीज की संवेदनशीलता का ध्यान रखा जा सके; मध्यवर्ती डोज की अन्य दोनों डोजों के बीच लघुगणित का ले रखा जा सकेगा। इसमें एक विशेषण नग्न सर्व सन्निहित रहना चाहिए। औषधि प्रति सप्ताह 7 दिन तक दी जानी चाहिए। प्रयोग में श्वसनरीक्षा में प्रेषित स्थूलवर्गीय परिवर्तन और ग्लोबल ऊतक मिश्रित विज्ञान सम्मिलित है।

4. जन्तु भेषजगुण विज्ञान : विनिर्दिष्ट भेषजगुण विज्ञान कियाए (परिशिष्ट 1 मव 3.2 देखिए) ऐसी कियाए हैं जिनमें मात्तों के लिए चिकित्सीय शक्ति हो। इनका वर्णन प्रयोग किए गए जन्तु मात्तों और स्पीशीज के अनुसार होना चाहिए। जब कभी संभव हो डोज अनुक्रिया संबंध और एन डी 50 एन दिया जाना चाहिए। प्रतिक्रिया के संग को स्पष्ट करने के लिए विशेष अध्ययनों का विवरण भी दिया जाना चाहिए।

सामान्य भेषजगुण विज्ञानी क्रिया (परिशिष्ट 1, मव 3.3 देखिए) अन्य अंगों और पद्धतियों विशेष रूप से हृदयवाहिका, रक्त और सामान्य भाई प्रणाली पर प्रभाव डालती है।

भेषजवर्ग की डाटा प्लाजमा संकेक्षण पर औषधि के प्रभाव का पता लगाने में सहायता करते हैं और ये जहां तक उचित हो दिए जाने चाहिए।

5. मानव/साक्षणिक भेषजगुण विज्ञान (प्रकम-1)

परीक्षा की वस्तुपरक प्रारम्भ [परिशिष्ट 1, मव 5 देखिए], मात्तों पर अधिकतम सहायक डोज भेषज विज्ञानी गतिक प्रभाव प्रतिकूल प्रतिक्रियाएँ, यदि कोई हो, साथ ही उनकी प्रकृति और तीव्रता तथा जहाँ तक संभव हो औषधि का भेषजवर्गगतिकी आचरण अवधारित करने के लिए है। ये अध्ययन साक्षणिक शरीर क्रियात्मक और जीव रासायनिक प्रेक्षणों का प्रयोग करते हुए स्वस्थ व्यक्त नर जन्तुओं पर किए जाते हैं। प्रत्येक डोज का कम से कम दो जन्तुओं व्यक्तियों के लिए प्रयोग किया जाना चाहिए। प्रारम्भ I परीक्षाएं प्रायः ऐसे अध्ययनों द्वारा पूरी की जाती हैं जो साक्षणिक भेषजगुण विज्ञान में प्रशिक्षित हैं और जिनके पास जन्तुओं/व्यक्तियों का गहन प्रेक्षण और मापन करने के लिए आवश्यक सुविधाएँ हैं। ये एक या दो केन्द्रों पर की जा सकती हैं।

8. अग्नेयी परीक्षाएँ (प्रारम्भ II) : परीक्षा प्रारम्भ II में (परिशिष्ट 1 मव 6 देखिए) रोगियों की सीमित संख्या का अध्ययन संभावित

चिकित्सा प्रयोग तथा प्रभावी डोज रेंज का अवधारण करने के लिए और अनिश्चित मरुता और भेषज बल गतिकी का इससे मूल्यांकन करने के लिए सावधानीपूर्वक किया जाता है। साधारणतया प्रत्येक डोज स्तर पर 10-12 रोगियों का अध्ययन किया जाना चाहिए। ये अध्ययन प्रायः 3-4 केन्द्रों तक सीमित होते हैं और ऐसे चिकित्सकों द्वारा पूरे किए जाते हैं जिन्हें संबंधित चिकित्सीय क्षेत्र में विशेषज्ञता प्राप्त हो और जिनके पास प्रभावकारिता और सुरक्षा के लिए आवश्यक प्रेक्षण प्राप्त करने के लिए पर्याप्त सुविधाएँ हैं।

7. संयुक्त परीक्षाएँ (प्रारम्भ III) इन परीक्षाओं का प्रयोग (परिशिष्ट 1, मव 7 देखिए) रोगियों की बड़ी संख्या में औषधि की प्रभावकारिता और सुरक्षा के बारे में माध्यमता मानक औषधि की तुलना में पर्याप्त माध्य और/या समुचित कूट भेषज प्राप्त करना है। ये परीक्षाएँ संबंधित चिकित्सीय क्षेत्रों में ऐसे चिकित्सकों द्वारा की जाएंगी जिनके पास प्रयोगशाला की समुचित सुविधाएँ हैं। यदि औषधि का विवरण अन्य वेणों में किया जा चुका है तो प्रारम्भ III डाटा साधारणतः 3-4 केन्द्रों पर बड़े हुए कम से कम 100 रोगियों के संघ में प्राप्त किए जाने चाहिए।

यदि औषधि भारत में खोज की गई नई रासायनिक अस्तित्व (पेटेंट) और किसी अन्य देश में उसका विवरण नहीं किया गया है तो प्रारम्भ-III डाटा 10-15 केन्द्रों पर बड़े हुए कम से कम 500 रोगियों के संघ में प्राप्त किए जाने चाहिए। इसके अनिश्चित औषधि के लक्षणिक प्रयोग के दौरान प्रेषित प्रतिकूल औषधि प्रक्रियाओं संबंधी डाटा 1000-2000 रोगियों से संग्रहीत किए जाने चाहिए। ऐसा डाटा ऐसे चिकित्सकों के माध्यम से संग्रहीत किया जा सकेगा जो सिकारिश की गई रूप से औषधि को देखने की ओर चिकित्सा प्राप्त रोगियों में औषधि की प्रभावकारिता और प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं के संबंध में रिपोर्ट प्रस्तुत करने के लिए लिखित सहमति दे। ऐसी सांतीटरींग और औषधि की पूर्ति करने के लिए चिकित्सकों का चयन करने के लिए औषधि नियंत्रक (भारत) के अनुमोदन की आवश्यकता होगी।

8. विशेष अध्ययन : इसमें ऐसे अध्ययन सम्मिलित हैं जो औषधि के अनिश्चित पहलुओं जैसे अधिक आयु वाले रोगियों या श्वकीय बूक वाले रोगियों पर, प्रयोग उसका द्वितीयक या आनुवंशिक प्रभाव, अयोग्य कियाए या बि का अवलोकन करता है (परिशिष्ट 1, मव 8 देखिए)

यदि विवरण किया जाने वाला सूत्रीकरण उस सूत्रीकरण से, जिस पर साक्षणिक परीक्षाएँ की गई थीं, भिन्न हो तो औषधि को प्रकृत और सूत्रीकरण पर निर्भर रहते हुए दोनों सूत्रीकरणों के औष समतुल्यता अवधारित करने के लिए अध्ययन अपेक्षित होगा।

9. रिपोर्ट प्रस्तुत किया जाना (परिशिष्ट-II)

10. अन्य देशों में विनिर्भरकारी प्रस्थिति यह वर्णन करना महत्वपूर्ण है कि क्या किसी अन्य देश में औषधि के प्रयोग पर कोई निर्बंध लगाए गए हैं; जैसे डोज सीमाएँ; कुछ आयु समूहों का अवलोकन, औषधि की प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं के बारे में चेतावनियाँ आदि (परिशिष्ट 1 मव 9.2 देखिए)।

उसी प्रकार यदि किसी देश में औषधि को विशेष रूप से विनिर्भरकारी निषेध द्वारा वापस ले लिया जाता है तो इसकी सूचना कारणों के साथ उनकी सुसंगति, यदि कोई हो, वर्गीत हुए भारत को दी जानी चाहिए। [परिशिष्ट 1, मव 9.1 (घ) देखिए]।

11. विवरण सूचना : चिकित्सक उत्पाद मोनोग्राम में इस बात का पूर्ण आवश्यक विवरण होना चाहिए कि औषधि का प्रयोग किस प्रकार किया जाएगा ताकि उसका समुचित प्रयोग कर सके। इसमें वर्णन, क्रिया, लक्षण, डोज, पूर्वविवरणी, चेतावनी और प्रतिकूल प्रतिक्रियाएँ सम्मिलित होनी चाहिए।

लेबल और कार्टन पाठ के दृष्टि अधि और प्रसाधन सामग्री नियमों के नियम 96 और 87 के उपबंधों का पालन करना चाहिए।

[सं. एक्स 11011/1/87 जी.एस.एस.एंड पी.एफ.ए.]

एस.पी. मृगमणिधन, संयुक्त सचिव

टिप्पणी : 151979 तक यथा संशोधित औषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय (स्वास्थ्य विभाग) के उस प्रकाशन में प्रकाशित है जिसमें औषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, और नियम (पी.जी.ओ.एस.ए. 61) प्रकाशित हैं। तत्पश्चात् भारत के राजपत्र, भाग 2, खंड 3(1) में प्रकाशित निम्नलिखित अधिसूचनाओं द्वारा उक्त नियमों का संशोधन किया गया है, अर्थात् :—

1. सा.का.नि. 1241 तारीख 6-10-79
2. सा.का.नि. 1242, तारीख 6-10-79
3. सा.का.नि. 1243, तारीख 6-10-79
4. सा.का.नि. 1281 तारीख 12-10-79
5. सा.का.नि. 430, तारीख 19-4-80
6. सा.का.नि. सं. 779 तारीख 26-7-80
7. सा.का.नि. 540 (अ) तारीख 22-9-80
8. सा.का.नि. 680 (अ) तारीख 5-12-80
9. सा.का.नि. 681 (अ) तारीख 5-12-80
10. सा.का.नि. 682 (अ) तारीख 5-12-80
11. सा.का.नि. 27 (अ) तारीख 17-1-81
12. सा.का.नि. 478 (अ) तारीख 6-8-81
13. सा.का.नि. 62 (अ) तारीख 15-2-82
14. सा.का.नि. 62 (अ) तारीख 22-6-82
15. सा.का.नि. 510 (अ) तारीख 26-7-82
16. सा.का.नि. 14 (अ) तारीख 7-1-83
17. सा.का.नि. 318 (अ) तारीख 1-5-84
18. सा.का.नि. 331 (अ) तारीख 8-5-84
19. सा.का.नि. 460 (अ) तारीख 20-6-84
20. सा.का.नि. 487 (अ) तारीख 2-7-84
21. सा.का.नि. 89 (अ) तारीख 16-2-85
22. सा.का.नि. 788 तारीख 10-10-85
23. सा.का.नि. 17 (अ) तारीख 7-1-86
24. सा.का.नि. 1049 (अ) तारीख 29-8-86
25. सा.का.नि. 1960 (अ) तारीख 5-9-86
26. सा.का.नि. 1115 (अ) तारीख 30-9-86
27. सा.का.नि. 71 (अ) तारीख 30-1-87

परिशिष्ट 1

मई अधि के विवरण के अनुसार के लिए आवेदन के साथ प्रस्तुत किए जाने का अपेक्षित डाटा।

1. परिचय, औषधि और उसके चिकित्सीय वर्ग का संक्षिप्त वर्णन।
2. रासायनिक और भेषजिक सूचना।
- 2.1 रासायनिक नाम जोड़ नाम का संज्ञा, यदि कोई हो, अणुसंज्ञक या र्जनसंज्ञक नाम यदि कोई हो; असुखता, भौतिक रासायनिक गुण धर्म ;
- 2.2 बोज फार्म और उसके संरचना।

2.3 सक्षिप्य अवयव और बोज फार्म के विनिर्देश।

2.4 सक्षिप्य अवयव र्ज, पदार्थ के लिए परीक्षण और उसके स्थापन की पद्धति।

2.5 सक्षिप्य अवयव के विनिर्माण की पद्धति की शपथ।

2.6 स्थायित्व डाटा।

3. जस्तु भेषजगुण विज्ञान

3.1 सारांश

3.2 विनिर्दिष्ट भेषजगुण विज्ञान की क्रियाएं।

3.3 साधारण भेषजगुण वैज्ञानिक क्रियाएं।

3.4 भेषज बनाने की ; अभ्योषण, विज्ञान, चयापचय, अस्तर्जन।

4. जस्तु विष विज्ञान (परिशिष्ट 4 और 5 देखिए)

4.1 सारांश

4.2 तीव्र आविर्भाव

4.3 दीर्घकालिक विषाक्तता

4.4 जनन अध्ययन

4.5 स्थानिक विषाक्तता

4.6 उत्प्रेरकता और वेसरजनीशीलता।

5. मानव/चिकित्सीय भेषजगुण विज्ञान (प्रक्रम-1)।

5.1 सारांश

5.2 विनिर्दिष्ट भेषजगुण वैज्ञानिक प्रभाव।

5.3 साधारण भेषजगुण वैज्ञानिक प्रभाव।

5.4 भेषजबलगतिकी, अभ्योषण, विज्ञान चयापचय उत्प्रेरक

6. अण्वेकी सांख्यिक परीक्षाएं (प्रावस्था II)।

6.1 सारांश

6.2 अण्वेपक क्रम से रिपोर्ट

7. संगुष्टिकारी सांख्यिक परीक्षाएं (प्रावस्था III)।

7.1 सारांश

7.2 अण्वेपक क्रम से रिपोर्ट

8. विशेष अध्ययन।

8.1 सारांश

8.2 अण्वेपक क्रम से रिपोर्ट

9. अन्य देशों में विनियमनकारी प्रावस्थापित।

9.1 ऐसे देश जहाँ—

(क) विपणन किया जाना है।

(ख) अनुमोदित है।

(ग) परीक्षाधीन है, प्रावस्था सहित।

(घ) वापस ले लिया, यदि कोई हो, कारण सहित।

9.2 ऐसे देशों में जहाँ विपणित/अनुमोदित हो, प्रयोग पर, यदि कोई हो, निरन्धन।

9.3 मूल देश से शुद्धी विषय प्रमाणपत्र।

10. विपणन सूचनाएं।

10.1 प्रस्तावित उत्पाद मोनोग्राफ।

10.2 लेबलों और कार्टनों के डाटा।

10.3 शुद्ध औषधि पदार्थ का नमूना—परीक्षण प्रायोगिक सहित।

टिप्पणी — 1. सभी अधिधियों के लिए सभी मर्दे लागू नहीं हैं; स्पष्टीकरण के लिए मार्गदर्शन पाठ देखिए।

2. सांख्यिक परीक्षा के लिए आवेदन के साथ प्रस्तुत किए जाने के लिए अपेक्षित डाटा के लिए मार्गदर्शन पाठ देखिए तथा परिशिष्ट II और III भी देखिए।

परिशिष्ट IV

बीधकामिक विषासुता अध्ययन के लिए जंतुओं की संख्या

समूह	2-6 सप्ताह		अकृतक प्राणी (कुत्ते)	
	कृतक प्राणी (चूहे)		नर	मादा
मिस्रण	6-10	6-10	2-3	2-3
लघु डोज	6-10	6-10	2-3	2-3
मध्यवर्ती डोज	6-10	6-10	2-3	2-3
उच्च डोज	6-10	6-10	2-3	2-3

7-26 सप्ताह

नर	कृतक प्राणी (चूहे)		अकृतक प्राणी (कुत्ते)	
	नर	मादा	नर	मादा
15-30	15-30	15-30	4-6	4-6
15-30	15-30	15-30	4-6	4-6
15-30	15-30	15-30	4-6	4-6
15-30	15-30	15-30	4-6	4-6

परिशिष्ट V

प्राबन्ध [लाक्षणिक परीक्षा में भाग लेने के लिए रोगी का सहमति प्रूप

परियोजना का वर्णन

इस लाक्षणिक परीक्षा में—से ग्रस्त स्वयं सेवकों/रोगियों में नहीं—एजेंट के अध्ययन अन्तर्गत है जो औषधि स्वयं सेवकों और रोगियों को दी जाएगी वह जंतु विषासुता परीक्षणों और अन्य प्रयोगात्मक डाटा में सुरक्षित पाई गई है। स्वयं सेवकों/रोगियों से अपेक्षा की जाएगी कि यदि आवश्यक हुआ कि सभी कटीम परीक्षणों जैसे एनसरे, ई.जी.जी., आदि अन्तर्गत से कराएं। स्वयं सेवकों/रोगियों से मल और मूत्र संग्रहीत करने को कहा जाएगा और अनेक अवसरों पर औषधि के प्रभावों या संकेन्द्रणों का परीक्षण करने के लिए रक्त या किसी अन्य शारीरिक द्रव के निकालने की आवश्यकता हो सकती है। स्वयंसेवक/रोगी किसी प्रक्रम पर परीक्षा से निकल जाने के लिए स्वतंत्र होंगे।

प्राधिकृत करना

उपर्युक्त परियोजना सारांश को भेजे पढ़ लिया है/मुझे उसके संबंध में बता दिया गया है और मैं स्वेच्छा से परियोजना में भाग लेने को सहमत हूँ। मैं समझता हूँ कि इस अध्ययन में भाग लेने से मुझे फायदा हो भी सकता है और नहीं भी। हमका साधारण प्रयोजन, तात्त्विक फायदे, संभावित जोखिम और अनुविधानों मूल से समाधानप्रद रूप से स्पष्ट कर दिए गए हैं। इस उपचार के लिए मैं अपनी सहमति देता हूँ।

स्वयंसेवक/रोगी का नाम

स्वयंसेवक/रोगी का हस्ताक्षर या अंगूठा छाप

मुख्य अनुसंधान के हस्ताक्षर
तारीख

लाक्षणिक परीक्षा प्रावस्था II और प्रावस्था III में भाग लेने के लिए रोगी का सहमति प्रूप

मैं—अपनी इच्छा की स्वतंत्र शक्ति का प्रयोग करते हुए अपनी सहमति देता हूँ कि—उपचार

के लिए नहीं औषधि, अर्थात्—की लाक्षणिक परीक्षा में मुझे सम्मिलित किया जाए। मैं समझता हूँ कि इस औषधि से मेरे इस रोग का उपचार हो सकेगा जिससे मैं पीड़ित हूँ। मुझे समाधानप्रद रूप से उपचारक चिकित्सक द्वारा लाक्षणिक परीक्षा के प्रयोजनों और औषधि उपचार की प्रकृति और अनुसूचीकरण कार्रवाई के बारे में जिनके अन्तर्गत मेरे शारीरिक कृत्यों को मानिटर करने और उपचार संशोधन करने के लिए, प्रयोगात्मक प्रयोग भी सम्मिलित है, जानकारी दी गई है।

मैं अपने द्रव्य अधिकारी के बारे में अवगत हूँ कि परीक्षा के दौरान बिना कोई कारण बताए परीक्षा से बाहर निकल सकता हूँ।

उपचारक चिकित्सक के हस्ताक्षर

रोगी के हस्ताक्षर

तारीख

तारीख

परिशिष्ट VI

निम्न डोज संयोजन (एक डीसी) चार समूहों में आते हैं और इनकी डाटा संबंधी अपेक्षाएं अनुसार भिन्न भिन्न हैं।

(क) एक डीसी के पहले समूह में ऐसे डोज हैं जिनमें से एक एनेस और डिद्रि है, दो एड डीसी का संयोजन रोगियों और विषणन अनुता दोनों के लिए उनी गहरा बना जाता है जैसे किसी नहीं औषधि को मानने हैं।
(सामं-संयोजन के खंड 2, मर (ग) देखिए)

(ख) एक डीसी के दूसरे समूह में दो डोज हैं जिनमें व्यष्टित रूप से पूर्णतः अनुसूचित/विषणन सक्ति यंत्रण पहली बार संयोजित किए गए हैं और अनुसूचित की महत्वपूर्ण भेषजिक सक्ति कियाएं हैं।

ऐसे एक डीसी की लाक्षणिक परीक्षाएं कराने की अनुज्ञा के लिए व्यष्टिक अवयवों के संबंध में उपलब्ध भेषजगुण वैज्ञानिक, मित्र वैज्ञानिक और प्राणिशास्त्र डाटा, उन्हें प्रस्तावित अनुज्ञा में संयोजित करने के सुनिश्चित आधार के साथ प्रस्तुत किया जाना चाहिए। इनके परिचित सीमा विराजुता डाटा (एनडी 50) और भेषजगुण विज्ञानों डाटा व्यष्टिक अवयवों और प्रस्तावित अनुज्ञा में उनके संयोजनों में प्रस्तुत किया जाना चाहिए। यदि एक डीसी की लाक्षणिक परीक्षाएं अन्य देशों में हुई हैं तो ऐसी परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए। यदि एक डीसी का विदेश में विषणन किया जाता है तो अन्य देशों में उनी विनियमनकारी प्रास्थिति का वर्णन किया जाना चाहिए। (परिशिष्ट 3, मर 9 देखिए) विषणन अनुज्ञा के लिए भारत में निम्न डोज संयोजन (एक डीसी की लाक्षणिक परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए।

(ग) एक डीसी के तीसरे समूह में ऐसे (एक डीसी) आते हैं जो उचित विषणन कित्प उनमें सक्रिय अवयवों के अनुज्ञा में परिवर्तन करने या तथा चिकित्सार्थ वाता करने का प्रस्ताव है। ऐसे एक डीसी के लिए लाक्षणिक परीक्षाओं के लिए अनुज्ञा अभिप्राप्त करने के लिए समुचित सुनिश्चित आधार प्रस्तुत किया जाना चाहिए और विषणन अनुज्ञा प्राप्त करने के लिए परीक्षाओं की रिपोर्टें प्रस्तुत की जानी चाहिए।

(घ) एक डीसी के चौथे समूह में दो (एक डीसी) हैं जिनके व्यष्टिक सक्रिय अवयवों का वर्णन व्यापक रूप से प्रयोग किया जाता रहा हो; उनका सहमति प्रयोग अधिकतर आवश्यक

होता है और सुविधा तथा स्वामी स्वोकार्य कोज फार्म से भिन्न किसी अन्य दवाओं को प्रस्ताव नहीं किया जाता है। इसके उदाहरण हैं विटामिनों, खनिजों, एंजाइमों, प्रत्यम्बों, पोषण उपदों, मृदुबिस्त्रकों, वेदनाहरों प्रवाहिका रोधियों, हार्मोनिकों, रक्त योग जिनमें स्टैराइड नहीं हैं जगते भिन्न एफ डी सी ;

उम एफ डी सी के लिए साधारणतः कोई प्रतिस्विन्न जस्तु या मान्य डाटा अपेक्षित नहीं होता है और यदि नियत कोज संयोजन का स्वोकार्य युक्ति संगत आधार है तो विपणन अनुज्ञा प्रायः दे दी जाती है।

clinical trials carried out in accordance with the guidelines specified in Schedule Z and submit the report of such clinical trials in the format given in Appendix II to the said Scheduled :

Provided that the requirement of submitting the results of clinical trials shall not be necessary if the drug is of such a nature that the licensing authority may, in public interest decides to grant such permission without clinical trials in the country :

MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE

New Delhi, the 26th June, 1987

NOTIFICATION

G.S.R. 602(E).—The following draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics 1945 which the Central Government propose to make, after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, in exercise of the powers conferred by section 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), is hereby published as required by the said sections for the information of all persons likely to be affected thereby and notice is hereby given that the said draft rules will be taken into consideration after the expiry of a period of thirty days from the date on which the copies of the Official Gazette in which this notification is published are made available to the public.

Any objections or suggestions which may be received from any persons with respect to the said draft rules before the expiry of the period so specified will be taken into consideration by the Central Government.

DRAFT RULES

1. These rules may be called the Drugs and Cosmetics (Amendment) Rules, 1987.

2. In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 (hereinafter referred to as the said rules), rules 30A, 698 and 75B shall be omitted.

3. After Part X of the said rules, the following new Part XA shall be inserted, namely :—

“Part-XA—Import or manufacture of New Drug.

122A. Application for permission to Import New Drug. (1) No New Drug shall be imported except under and in accordance with the permission in writing of the licensing authority defined in clause (b) of rule 21;

(2) the importer of a New Drug when applying for permission under sub-rule (1), shall submit data as given in Appendix I to Schedule Z, including the results of

Subject to the other provisions of these rules—

122B. Application for approval to manufacture New Drug other than the Drugs classifiable under Schedules C and C(1).—(i) no New Drug other than the drug classifiable under Schedule C and C(1) shall be manufactured unless it is approved by the licensing authority defined in rule 21 :

(ii) the manufacturer of a New Drug under clause (i) when applying for approval to the licensing authority mentioned in the said clause, shall submit data as given in Appendix I to Schedule Z, including the results of clinical trials carried out in the country in accordance with the guidelines specified in Schedule Z and submit the report of such clinical trials in the format given in Appendix II to the said Schedule :

(iii) When applying for approval to manufacture a New Drug under clause(i) or its preparations, to the State Licensing Authority, in applicant shall produce along with his application, evidence that the drug for the manufacture of which application is made has already been approved by the licensing authority mentioned in rule 21 :

Subject to other provisions of these rules, —

122C. Application for approval to manufacture New Drug classifiable under Schedule C and C(1).—(i) no New Drug classifiable under Schedule C and C(1) shall be manufactured unless it is previously approved by the licensing authority mentioned in rule 21 :

(ii) a manufacturer of a New Drug under to the licensing authority mentioned in to the licensing authority mentioned in clause (i) shall submit data as given in Appendix I to Schedule Z including the results of clinical trials carried out in country as per format given in Appendix II to Schedule Z;

(iii) while applying for approval to manufacture a New Drug under clause(i) or its preparations to the State Licensing Authority an applicant shall produce along with his application evidence that the drug

for the manufacture of which application is made already been approved by the licensing authority mentioned in rule 21.

122D. Application for permission to import of manufacture fixed dose combination of drugs.—Application for permission to import or manufacture fixed dose combinations of drugs already approved as individual drugs by the licensing authority mentioned in rule 21, shall accompany information and data as given in Appendix VI of Schedule Z.

122E. Definition of New Drug.—For the purpose of this Part, New Drug shall mean and include,—

- (a) a new chemical entity (NCE)
- (b) a drug which has been approved by a licensing authority mentioned in rule 21, for a certain indication, route and dosage form but which is now proposed to be used for different indication, route or dosage form :
- (c) a combination of two or more drugs which, although approved individually, are proposed to be combined for the first time in a fixed dose formulation for specific indication or indications :
- (d) drugs already approved for marketing new intended to be formulated as sustained or controlled release preparations.

4. After Schedule Y of the said rules, the following Schedule shall be inserted, namely :—

SCHEDULE—Z

(see Rule 122-A, 122 B, 122 C and 122D)

REQUIREMENTS AND GUIDELINES ON CLINICAL TRIALS, IMPORT AND MANUFACTURE OF NEW DRUG

1. Clinical Trials

1. Nature of Trials.—The clinical trials required to be carried out in the country before a New Drug is approved for marketing depend on the status of the drug in other countries. If the drug is already approved/marketed, Phase III trials as required under item 7 of Appendix I usually are required. If the drug is not approved/marketed, trials are generally allowed to be initiated at one phase earlier to the phase of trials in other countries.

For new chemical entities discovered in other countries, Phase I trials are not usually allowed to be initiated in India unless Phase I data as required under item 5 of the said Appendix from other countries are available. However, such trials may be permitted even in the absence of Phase I data from other countries if the drug is of special relevance to the health problem of India.

For new chemical entities discovered in India, clinical trials are required to be carried out in India right from Phase I as required under item 5 of the said Appendix though Phase III as required under 7 of the said Appendix. Permission to carry out

these trials is generally given in stages, considering the data emerging from earlier phases.

1.2. Permission for trials.—Permission to initiate clinical trials with a New Drug may be obtained by applying in Form 12 for a Test Licence (TL) to import the drug under the Rules. Data appropriate for the various phases of clinical trials to be carried out should accompany the application as per format given in Appendix I (item 1-4). In addition, the protocol for a proposed trials, case report forms to be used, and the names of investigators and institutions should also be submitted for approval. The investigators selected should possess appropriate qualifications and experience and should have such investigational facilities as are germane to the proposed trials protocol.

Permission to carry out clinical trials with a New Drug is issued along with a Test Licence in Form 11.

It is desirable that protocols for clinical trials be reviewed and approved by the institution's ethical committee. Since such committees at present do not exist in all institutions the approval granted to a protocol by the ethical committee of one institution will be applicable to the use of that protocol in other institutions which do not have an ethical committee. In case none of the trial centres/institutions has an ethical committee, the acceptance of the protocol by the investigator and its approval by the Drugs Controller (India) or any officer authorised by him to do so will be adequate to initiate the trials.

For New Drugs having potential for use in children, permission for clinical trials in the paediatric age group is normally given after phase III studies as required under item 7 of the said Appendix in adults are completed. However, if the drug is of value primarily in a disease of children, early trials in the paediatric age group may be allowed.

For drugs having potential for use in pregnant women, permission for clinical trials may be granted after phase III trials as required under item 7 of the said Appendix in other patients are completed. However, if the drug is proved to be useful in a condition unique to pregnancy, early trials in pregnant women may be allowed.

1.3 Responsibilities of Sponsor/Investigator.—Sponsors are required to submit to the Licensing Authority as given under Rule 21 an annual status report on each clinical trial, namely ongoing, completed, or terminated. In case a trial is terminated, reason for this should be stated. Any unusual, unexpected, or serious adverse drug reaction (ADR) detected during a trial should be promptly communicated by the sponsor to the Drugs Controller (India) and the other investigators.

In all trials an informed, written consent is required to be obtained from each volunteer/patient in the prescribed forms (see Appendix V) which must be signed by the patient volunteer and the chief investigator.

2. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL INFORMATION

Most of the data under this heading (see Appendix I, item 2) are required with the application for marketing permission. When the application is for clinical trials only, information covered in items 2.1 and 2.2 of Appendix I will usually suffice.

3. Animal Toxicology

3.1 Acute Toxicity.—Acute toxicity studies (see Appendix I item 4.2) should be carried out in at least two species usually mice and rats, using the same route as intended for humans. In addition, at least one more route should be used to ensure systemic absorption of the drug; this route may depend on the nature of the drug. Mortality should be looked for upto 72 hours after parenteral administration and upto 7 days after oral administration. Symptoms, signs and mode of death should be reported, with appropriate macroscopic and microscopic findings where necessary. LD 50s should be reported preferably with 95 per cent confidence limits, if LD 50s cannot be determined, reasons for this should be stated.

3.2 Long term Toxicity.—Long term toxicity (see Appendix I, item 4.3) should be carried out in at least two mammalian species, of which one should be a non-rodent. The duration of study will depend on whether the application is for marketing permission or for clinical trials, and in the latter case, on the phase of trials (see Appendix III). If a species is known to metabolize the drug in the same way as humans, it should be preferred.

In long term toxicity studies the drug should be administered 7 days a week by the route intended for clinical use in humans. The number of animals required for these studies, i.e. the minimum number on which data should be available, is shown in Appendix IV.

A control group of animals given the vehicle alone should always be included, and three other groups should be given graded doses of the drug; the highest dose should produce observable toxicity; the lowest dose should not cause observable toxicity, but should be comparable to the intended therapeutic dose in humans or a multiple of it, e.g. 2.5 to make allowance for the sensitivity of the species; the intermediate dose should cause some symptoms, but not gross toxicity or death, and may be placed logarithmically between the other two doses.

The variables to be monitored and recorded in long-term toxicity studies should include behavioural, physiological, biochemical, and microscopic observations.

3.3 Reproduction studies.—Reproduction studies (see Appendix I, item 4.4) need to be carried out only if the New Drug is proposed to be studied or used in women of child-bearing age. Two species should generally be used, one of them being a non-rodent if possible.

(a) Fertility studies.—The drug should be administered to both males and females, beginning a sufficient number of days before mating. In females the medication should be continued after mating and the pregnant ones should be treated throughout pregnancy. The highest dose used should not effect general health or growth of the animals. The route of administration should be the same as for therapeutic use in humans. The control and the treated groups should be of similar size and large enough to give at least 20 pregnant animals in the control group of rodents and at least 8 pregnant animals in the control group of non-rodents. Observations should include total examination of the litters from both the groups, included spontaneous abortions, if any.

(b) Teratogenicity Studies.—The drugs should be administered throughout the period of organogenesis, using three dose levels. One of the doses should cause minimum material toxicity and one should be the proposed dose for clinical use in humans. The route of administration should be the same as for human therapeutic use. The control and the treated groups should consist of at least 20 pregnant per females in case of rodents and at least 12 pregnant females in case of non rodents, on each dose used. Observations should include the number of implantation sites; resorptions, if any; and the number of fetuses with their sexes, weights and misformations, if any.

(c) Perinatal Studies : The drug should be administered throughout the last third of pregnancy and then through lactation to weaning. The control of each treated group should have at least 12 pregnant females and the dose which causes low fetal loss should be continued throughout lactation to weaning. A animals should be sacrificed and observations should include macroscopic, autopsy and where necessary, histopathology.

3.4 Local Toxicity :—These studies (see Appendix I, Item 4.5) are required when the New Drug is proposed to be used topically in humans. The drug should be applied to an appropriate site to determine local effects in a suitable species such as guinea-pigs or rabbits. If the drug is observed from the site of applications, appropriate systemic toxicity studies will be required.

3.5 Mutagenicity and Carcinogenicity :—These studies (see Appendix I, item 4.6) are required to be carried out if the drug or its metabolite is related to a known carcinogen or when the nature and action of the drug is such as to suggest a mutagenic/carcinogenic potential. For carcinogenicity studies, at least two species should be used. These species should not have a high incidence of spontaneous tumors and should preferably be known to metabolize the drug in the same manner as humans. At least three dose levels should be used; the highest dose should be sublethal but cause observable toxicity; the lowest dose should be comparable to the intended human therapeutic dose or a multiple of it, e.g. 2.5x, to make allowance for the sensitivity of the species; the intermediate dose may be placed logarithmically between the other two doses. A control group should always be included. The drug

should be administered 7 days a week. Observations should include macroscopic changes observed at autopsy and detailed histopathology.

4. ANIMAL PHARMACOLOGY

Specific pharmacological action (see Appendix I, item 3.2) are those with therapeutic potential for humans. These should be described according to the animal models and species used. Wherever possible, dose-response relationships and ED50s should be given. Special studies to elucidate mode of action may also be described.

General pharmacological action (see Appendix I, item 3.3) are effects on other organs and systems, especially cardiovascular, respiratory and general nervous systems.

Pharmacokinetic data help relate drug effect to plasma concentration and should be given to the extent available.

5. HUMAN/CLINICAL PHARMACOLOGY

(Phase I)

The objective of Phase I of trials (see Appendix I, item 5) is to determine the maximum tolerated dose in humans; pharmacodynamic effects; adverse reactions, if any, with their nature and intensity; and pharmacokinetic behaviour of the drug as far as possible. These studies are carried out in healthy adult males, using clinical, physiological and biochemical observations. At least 2 subjects should be used on each dose.

Phase I trials are usually carried out by investigators trained in clinical pharmacology and having the necessary facilities to closely observe and monitor the subjects. These may be carried out at one or two centres.

6. EXPLORATORY TRIALS (PHASE II)

In Phase II trial (see Appendix I, item 6), a limited number of patients are studied carefully to determine possible therapeutic uses, effective dose range and further evaluation of safety and pharmacokinetics. Normally 10-12 patients should be studied at each dose level. These studies are usually limited to 3-4 centres and are carried out by clinicians specialized in the concerned therapeutic areas and having adequate facilities to perform the necessary investigations for efficacy and safety.

7. CONFIRMATORY TRIALS (PHASE III)

The purpose of these trials (see Appendix I, item 7) is to obtain sufficient evidence about the efficacy and safety of the drug in a larger number of patients, generally in comparison with a standard drug and/or a placebo as appropriate. These trials may be carried out by clinicians in the concerned therapeutic areas, having facilities appropriate to the protocol. If the drug is already marketed in other countries, Phase III data should generally be obtained on at least 100 patients distributed over 3-4 centres.

If the drug is a new chemical entity discovered in India, and not marketed in any other country, Phase III data should be obtained on at least 500 patients distributed over 10-15 centres. In addition, data on adverse drug reactions observed during clinical use of the drug should be collected in 1000-2000 patients; such data may be collected through clinicians who give written consent to see the drug as recommended and to provide a report on its efficacy and adverse drug reactions in the treated patients. The selection of clinicians for such monitoring and supply of drug to them will need approval of Drugs Controller (India).

8. Special Studies.—The include studies to explore additional aspects of the drug, e.g. use in elderly patients or patients with renal failure, secondary or ancillary effects, interactions, etc. (see Appendix I, item 8).

If the formulation to be marketed is different from the formulation on which clinical trials were carried out, a study to determine the bioequivalence of the two formulations may be required, depending on the nature of the drug and the formulation.

9. Submission of Reports (Appendix II)

10. Regulatory Status in other Countries.—It is important to state if any restrictions have been placed on the use of the drug in any other country, e.g. dosage limits, exclusion of certain age groups, warnings about adverse drug reactions, etc., (see Appendix I, item 9.2).

Likewise, if the drug has been withdrawn from any country, specially by a regulatory directive, such information would be furnished along with reasons and their relevance, if any, to India (see Appendix I, item 9.1(d)).

11. Marketing Information.—The product monograph should comprise the full prescribing information necessary to enable a physician to use the drug properly. It should include description, actions, indications, dosage, precautions, warnings and adverse reactions.

The drafts of label and carton texts should comply with provisions of rules 96 and 97 of the Drugs and Cosmetics Rules.

[No. X-11011/1/87-DMS & PFA]

S. V. SUBRAMANIYAN, Jt. Secy.

Note :—The Drugs and Cosmetics Rules, 1945, as amended upto 1-5-1979, is contained in the publication of the Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health) containing the Drugs and Cosmetics Acts and the Rules (PDGRS 61). Subsequently the rules have been amended by the following notifications published in Part-II, Section 3(i) of the Gazette of India, namely :—

1. GSR 1241 dated 6-10-1979.
2. GSR 1242 dated 6-10-1979.
3. GSR 1243 dated 6-10-1979.

4. GSR 1281 dated 12-10-1979.
5. GSR 430 dated 19-4-1980.
6. GSR 779 dated 26-7-1980.
7. GSR 540(E) dated 22-9-1980.
8. GSR 680(E) dated 5-12-1980.
9. GSR 681(E) dated 5-12-1980.
10. GSR 682(E) dated 5-12-1980.
11. GSR 27(E) dated 17-1-1981.
12. GSR 478(E) dated 6-8-1981.
13. GSR 62(E) dated 15-2-1982.
14. GSR 462(E) dated 22-6-1982.
15. GSR 510(E) dated 26-7-1982.
16. GSR 13(E) dated 7-1-1983.
17. GSR 318(E) dated 1-5-1984.
18. GSR 331(E) dated 8-5-1984.
19. GSR 460(E) dated 20-6-1984.
20. GSR 487(E) dated 2-7-1984.
21. GSR 89(E) dated 16-2-1985.
22. GSR 788(E) dated 10-10-1985.
23. GSR 17(E) dated 7-1-1986.
24. GSR 1049(E) dated 29-8-1986.
25. GSR 1060(E) dated 5-9-1986.
26. GSR 1115(E) dated 30-9-1986.
27. GSR 71(E) dated 30-1-1987.

APPENDIX I

Data Required to be Submitted with application for permission to Market a New Drug

1. INTRODUCTION

A brief description of the drug and the therapeutic class to which it belongs.

2. CHEMICALS AND PHARMACEUTICAL INFORMATION

2.1 Chemical name : code name or number, if any ; non-proprietary or generic name, if any ; structure : physi-chemical proportion.

2.2 Dosage form and its composition.

2.3 Specifications of active ingredient and dosage form.

2.4 Tests for identification of the active ingredient and method of its assay.

2.5 Outline of the method of manufacture of the active ingredient.

2.6 Stability data.

3. ANIMAL PHARMACOLOGY

3.1 Summary.

3.2 Specific pharmacological actions.

3.3 General pharmacological actions.

3.4 Pharmacokinetics; absorption, distribution, metabolism, exertion.

4. ANIMAL TOXICOLOGY (See Appendix IV and V)

4.1 Summary.

4.2 Acute Toxicity.

4.3 Long term toxicity.

4.4 Reproduction Studies.

4.5 Local toxicity.

4.6 Mutagenicity and carcinogenicity.

5. HUMAN|CLINICAL PHARMACOLOGY (PHASE I)

5.1 Summary.

5.2 Specific pharmacological effects.

5.3 General pharmacological effects.

5.4 Pharmacokinetics; absorption, distribution, metabolism, exertion.

6. EXPLORATORY CLINICAL TRIALS (PHASE II)

6.1 Summary.

6.2 Investigator wise reports.

7. CONFIRMATORY CLINICAL TRIALS (PHASE III)

7.1 Summary.

7.2 Investigatorwise reports.

8. SPECIAL STUDIES

8.1 Summary.

8.2 Investigatorwise reports.

9. REGULATORY STATUS IN OTHER COUNTRIES

9.1 Countries where :

(a) Marketed.

(b) Approved.

(c) Under trial, with Phase.

(d) Withdrawn, if any, with reasons.

9.2 Restrictions on use, if any, in countries where marketed|approved.

9.3 Free sale certificate from country of origin.

10. MARKETING INFORMATION

10.1 Proposed product monograph.

10.2 Drafts of labels and cartons.

10.3 Sample of pure drug substance, with testing protocol.

Note : (1) All items may not be applicable to all drugs, for explanation, see text of guidelines.

(2) For requirements of data to be submitted with application for clinical trials see text of guidelines and also Appendices II and III.

APPENDIX II

Format for Submission of Clinical Trial Reports

- Title of the trial.
- Name of investigator and institution.
- Objectives of the trial.
- Design of study : open style-blind or double blind; non comparative or comparative, parallel group or crossover.
- Number of patients, with criteria for selection and exclusion, whether written, informed consent, was obtained.
- Treatments given : drugs and dosage forms ; dosage regimens ; method of allocation of patients to the treatments ; method of verifying compliance, if any.
- Observations made before, during and at the end of treatment, for efficacy and safety, with methods used.
- Results, exclusions and dropouts, if any, with reasons, description of patients with initial comparability of group where appropriate, clinical and laboratory observations on efficacy and safety ; adverse drug reactions.
- Discussion of results ; relevance to objectives ; correlation with other reports/data, if any ; guidance for further study, if necessary.
- Summary and conclusions.

APPENDIX III

Animal Toxicity Requirements for Clinical Trials and Marketing of a New Drug

Route of Administration	Duration of Human Administration	Phase	Longterm Toxicity Requirements
1	2	3	4
	Single dose or several doses in one day	I—III MP	2 sp; 2 wk
Oral or Parenteral or Transdermal	Up to 2 wk	I:II	2 sp; up to 4 wk
		III : MP	2 sp : Up to 3 mo
		i; II	2 sp : 4 wk
	Up to 3 mo	III	2 sp ; 3 mo
		MP	2 sp : Up to 6 mo
		I:II	2 sp; 3 mo
	Over 3 mo	I:II	2 sp; 3 mo
		III : MP	2 sp : 6 mo
Inhalation (general anesthetics)		I:III MP	4 sp : 5 d (3h/d)
Acrosols	Repeated or chronic use	I:II	1—2sp : exp
		III	1—2 sp; up to 6 wk (2 exp/d)
		MP	1—2 sp:24 wk (2 exp/)
Dermal	Short term Or Long term Application	i; II	1 sp : single 24 exp; than 2 wk observation
		III:MP	1 sp : number and duration of applications commensurate with duration of use. }
		I : II	Irritation test; graded doses
Ocular or Otic Or Nasal	Single or Multiple Applications	III	1 sp : 3 wk : daily applications as in clinical use.
		MP	1sp : number and duration or of applications commensurate with duration of use.
Vaginal or Rectal	Single or Multiple applications	i:II III : MP	1 sp : number and duration of applications commensurate with duration of use.

Abbreviations : sp—species : week ; day; h—hour; mo; month

MP—Marketing Permissin : exp—exposure

1, II, III—phases of clinical trial (see Appendix III, items 5—8)

Note : (1) Animal toxicity data available from other countries are acceptable and do not need to be repeated/duplicated in India.

2) Requirements for fixed dose combinations are given in Appendix VII.

APPENDIX—IV

Number of Animals for long term Toxicity Studies

Group	2—6 weeks				7—26 weeks			
	Rodents (rats)		Non- rodents (dogs)		Rodents (rats)		Non-rodents (dogs)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Control	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
Low dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
Intermediate dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6
High dose	6—10	6—10	2—3	2—3	15—30	15—30	4—6	4—6

APPENDIX V

Patient consent form for Participation in a Phase I Clinical Trial

Description of Project

This clinical trial involves the study of a new agent in volunteers/patients suffering from. The drug which will be administered to volunteers/patients has been found to be safe in animal toxicity tests and other experimental data. The volunteers/patients will be required to undergo, if necessary, all routine examinations including taking of X-ray, ECG, EEG etc. at intervals. The volunteers/patients may be asked to collect stool and urine, and there may be need to draw blood or any other body fluid on several occasions to test the effects or concentrations of the drug. The volunteers/patients are free to withdraw from the trial any stage.

Authorisation

I have read/been briefed on the above project summary, and I voluntarily agree to participate in the project. I understand that participation in this study may or may not benefit me. Its general purpose, potential benefits, possible hazards, and inconveniences have been explained to my satisfaction. I hereby give my consent for this treatment.

Name of the volunteer/patient

Signature or thumb impression
of the volunteer/patient

Signature of chief investigator

Date :

Patient consent form for Participation in Phase II and Phase III Clinical Trial

I.....exercising my free power of choice, hereby give my consent to be included as a subject in the clinical trial of a new drug, namely..... for the treatment of..... I understand that I may be treated with this drug for the disease, I am suffering from. I have been informed to my satisfaction by the attending physician the purpose of the clinical trial and the nature of drug treatment and follow up including the laboratory investigation to monitor and safeguard my body functions.

I am also aware of my right to opt out of the trial at any time during the course of the trial without having to give the reasons for doing so.

Signature of the attending
Physician

Date :

Signature of patient

Date :

APPENDIX VI

Fixed dose combinations (FDC) fall into four groups and their data requirements vary accordingly.

- (a) The first group of FDC includes those in which one of the active ingredients is annex drug. Such FDC are treated in the same way as any other new drug, both for clinical trials and for marketing permission (see Session 2, item (c) of guidelines).
- (b) The second group of FDC includes those in which active ingredients already approved/ marketed individually are combined for the first time, and where the ingredients have significant pharmacodynamic actions

For permission to carry out clinical trials with such FDC a summary of available pharmacological, toxicological, and clinical data on the individual ingredients should be submitted along with the rationale for combining them in the proposed ratio. In addition, acute toxicity data (LD 50) and pharmacological data should be submitted in the individual ingredients as well as their combination in the proposed ratio. If clinical trials have been carried out with the FDC is marketed abroad, the regulatory status in other countries should be stated (see Appendix III, item 9).

For marketing permission, the reports of clinical trials carried out with the FDC in India should be submitted.

- (c) The third group of FDC includes those which are already marketed but in which it is proposed either to change the ratio of active ingredients or to make a new therapeutic claim.

For such FDC, the appropriate rationale should be submitted to obtain a permission for clinical trials, and the reports of trials should be submitted to obtain a marketing permission.

- (d) The fourth group of FDC includes those whose individual active ingredients have been widely used for years, their concomitant use if often necessary and no claim is proposed to be made other than convenience, and a stable, acceptable dosage form. Examples are FDC of vitamins, minerals, digestive enzymes, antacids, nutritional products, laxatives, analgesics, antidiarrheals, hemotonic and topical preparations other than those containing steroids.

No additional animal or human data are generally required for those FDC, and marketing permission is usually granted if the FDC has an acceptable rationale.